



3

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 42 15 437 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 42 15 437.5  
㉑ Anmeldetag: 11. 5. 92  
㉒ Offenlegungstag: 18. 11. 93

㉓ Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**C 07 C 317/18**  
C 07 C 69/157  
C 07 C 205/40  
C 07 D 333/24  
A 01 N 37/12  
A 01 N 41/10  
A 01 N 43/10  
A 01 N 43/08  
A 01 N 43/40  
A 01 N 37/34  
A 01 N 37/36  
// C 07 D 307/54,  
213/55

DE 42 15 437 A 1

㉔ Anmelder:  
Messinger, Paul, Prof.Dr., 2000 Hamburg, DE; Braun,  
Andreas, 2000 Hamburg, DE

㉕ Erfinder:  
gleich Anmelder

㉖ Darstellung von Alkylacylaten mit  $\beta$ -ständigen elektronenziehenden Resten im Alkylteil

DE 42 15 437 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 09. 93 308 046/88

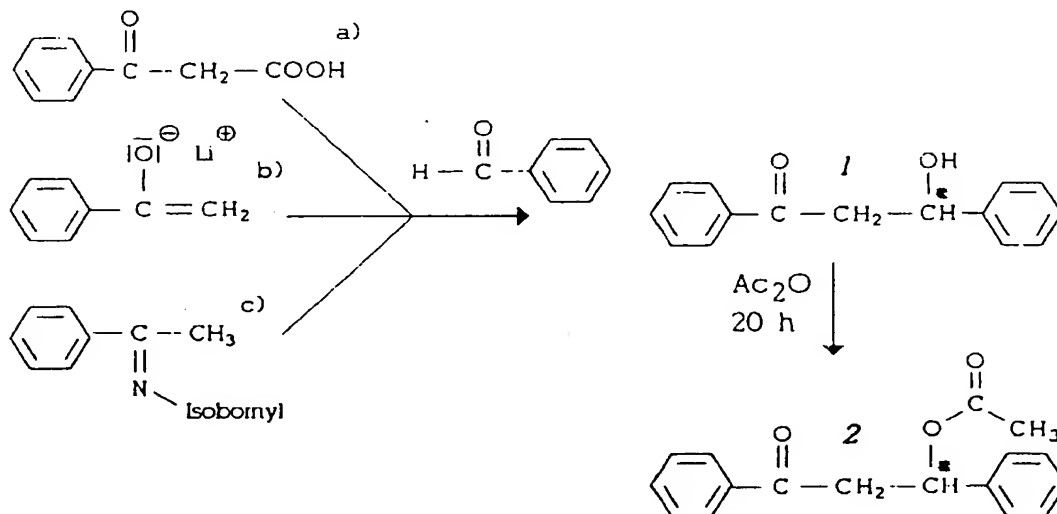
5/66

## Beschreibung

Gegenstand der Anmeldung ist ein "Verfahren zur Herstellung von Alkylacylaten mit  $\beta$ -ständigem elektronenziehenden Rest im Alkylteil".

Es ist bekannt, daß sich 3-Acetoxy-3-phenylpropio-phenon 2 (hier genannt als ein Beispiel für Alkylacylate mit  $\beta$ -ständigem elektronenziehenden Rest im Alkylteil) herstellen läßt:

1. über eine Aldol- bzw. Aldol-analoge Reaktion, bei der zunächst das instabile 3-Hydroxy-3-phenylpropio-phenon 1 entsteht, das in einem zweiten Schritt unter sehr milden Bedingungen verestert werden muß:

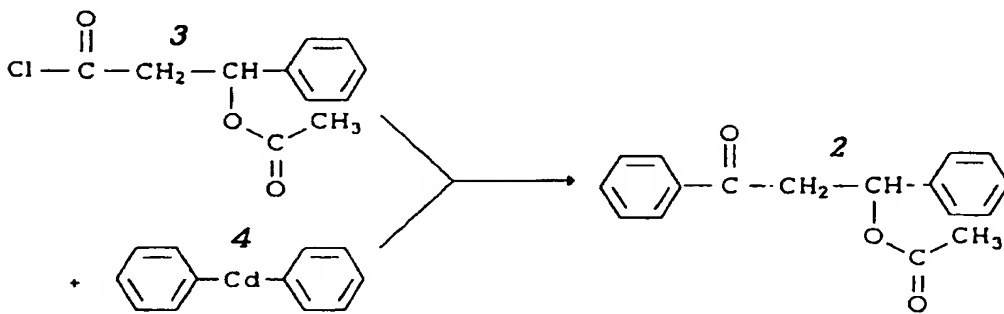


a) C. Schöpf u. K. Thierfelder: Liebigs Ann. Chem. 518, 127 (1935)

b) H. O. House, D. Crumrine et al.: J. Am. Chem. Soc. 1973, 95 (10), 3310

c) T. Sugawara u. T. Toyoda: Tetrahedron Lett. 1979, 1423

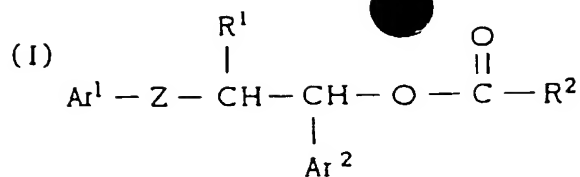
2. über ein nicht weniger aufwendige Methode, bei der 3-Acetoxy-3-phenylpropionsäurechlorid 3 mit Diphenylcadmium 4 hergestellt wird: (vergl. W. Stühmer u. H.H. Frey: Arch. Pharm. (Weinheim) 286, 26 (1953))



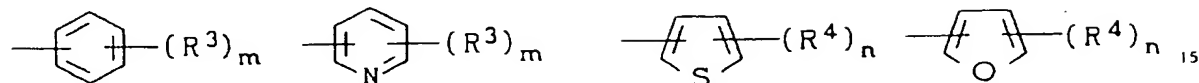
Verbindungen des Typs I sind als antimikrobiell wirksame Substanzen von Interesse, da der Acetoxyrest sich leicht nucleophil substituieren läßt und auf diese Weise eine Wachstumshemmung von Mikroorganismen erreicht werden kann.

Zweck und Ziel der Erfindung ist ein kostengünstiges, schnelles und einfaches Verfahren zur Darstellung von Alkylacylaten, die in  $\beta$ -Stellung einen elektronenziehenden Rest tragen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Alkylacylaten mit  $\beta$ -ständigem elektronenziehenden Rest im Alkylteil der Formel (I)



mit  
 $\text{Ar}^1 = 2\text{-Naphthyl}$  oder einen Rest der Formeln



wobei jeweils

$\text{R}^3 =$  Wasserstoff, Halogen, Halogen( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )-alkyl, insbesondere Trifluormethyl und Trichlormethyl, Nitril, Nitro, Hydroxy, ( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )-Alkyl, ( $\text{C}_3\text{--C}_6$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )-Alkoxy, Phenoxy, Phenyl oder Phenyl( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )-alkyl bedeutet und die drei zuletzt genannten Reste bis zu drei Halogenatome im Phenylring tragen können.

$\text{R}^4 =$  Wasserstoff, ( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )-Alkyl oder Halogen,

$m = 1, 2, 3$  oder 4 und

$n = 1, 2$  oder 3 bedeuten

wobei im Falle von  $m > 1$  oder  $n > 1$  die Substituenten verschieden sein können; weiterhin bedeuten:

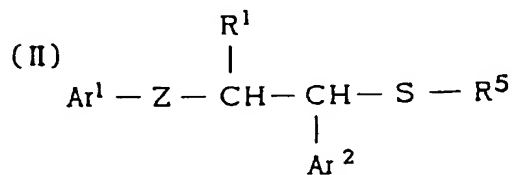
$\text{Z} =$  Carbonyl, N-Aryl( $\text{Ar}^1$ )-carbamoyl, Oxycarbonyl, Sulfonyl, Nitro ( $\text{Ar}^1$  entfällt), Nitril ( $\text{Ar}^1$  entfällt),

$\text{R}^1 =$  Wasserstoff, ( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )-Alkyl, Phenyl, Naphthyl-2, Thienyl-2, Furyl-2, Pyridyl-2 oder Pyridyl-3,

$\text{Ar}^2 =$  einen für  $\text{R}^3$  angegebenen Rest,

$\text{R}^2 = (\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Sulfide der Formel (II), die anstelle der Esterfunktion eine Thiofunktion (diese Sulfide sind einfach zugänglich durch Addition von Thiolen an aktivierte ungesättigte Verbindungen, vergl. S. Ruhemann, J. Chem. Soc. 87, 461 (1905)) tragen, bei  $-15$  bis  $-20^\circ\text{C}$  in Säureanhydriden mit einem Überschuß an Salpetersäure umsetzt:



wobei

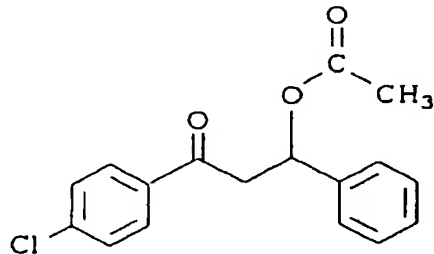
$\text{R}^5 =$  Cyclohexyl, Triphenylmethyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Nitrophenyl oder 4-Aminophenyl bedeutet.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

#### Beispiel 1

3-Acetoxy-1-(4-chlorphenyl)-3-phenylpropan-1-on

Essigsäure-[3-(4-chlorphenyl)-3-oxo-1-phenyl]-propylester



Darstellung: 10 ml Acetanhydrid werden auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlt, mit 12 mmol rauchender Salpetersäure gemischt und zu einer ebenfalls auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlten Suspension von 10 mmol 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methylphenylthio)-3-phenylpropan-1-on in 30 ml Acetanhydrid unter Rühren hinzugefügt. Nach 10 min entsteht eine klare Lösung, die in Eiswasser eingegossen wird. Das abgeschiedene Öl wird mehrfach mit Wasser gewaschen, bei  $30^{\circ}\text{C}$  in Ethanol gelöst und zur Kristallisation im offenen Kolben bei Raumtemperatur stehen gelassen.

— grobkörnige klare Kristalle — Ausb.: 41% —  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$  (302,77) — Ber. C 67,44 H 4,99 Cl 11,71. Gef. C 67,77 H 5,03 Cl 11,57 — IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1735 (CO Ester), 1690 (CO Keton), 1245 (Acetat) —  $^1\text{H}$ -NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 200 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,01—3,98 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6,22—6,48 (X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CH), daraus errechnet:  $\delta(\text{B}) = 3,67$  ppm,  $\delta(\text{A}) = 3,30$  ppm,  $\delta(\text{X}) = 6,33$  ppm,  $J(\text{AB}) = 16,6$  Hz,  $J(\text{BX}) = 8,2$  Hz,  $J(\text{AX}) = 5,2$  Hz; 7,21—8,05 (m, 9H, Aromaten-H)

Röntgenstrukturanalyse liegt vor.

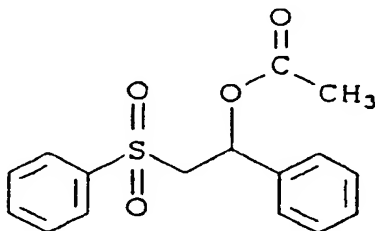
Die mikrobiologische Testung dieser Verbindung ergab gegenüber den nachfolgend angegebenen Pilzstämmen folgende MHK-Werte (Minimale Hemmkonzentrationen in part per million):

Microsporum gypseum:	20 ppm
Trichophyton mentagrophytes:	20 ppm
Scopulariopsis brevicaulis:	40 ppm
Candida albicans:	keine Wachstumshemmung bei 100 ppm

## Beispiel 2

### 1-Acetoxy-1-phenyl-2-phenylsulfonylethan

### Essigsäure-(1-phenyl-2-phenylsulfonyl)-ethylester



Darstellung u. Reinigung: 1-(4-Chlorphenylthio)-2-phenylsulfonyl-1-phenylethan wird analog der in Beispiel 1 genannten Methode umgesetzt. Das abgeschiedene Öl wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen und bei höchstens  $30^{\circ}\text{C}$  unter stark vermindertem Druck vom Lösemitte befreit. Der harzige Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel/Dichlormethan) gereinigt, in  $30^{\circ}\text{C}$  warmem Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur auskristallisieren lassen.

— verfilzende Nadeln — Ausb.: 21% — Schmp.:  $87-88,5^{\circ}\text{C}$  —  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$  (304,37) — Ber. C 63,15 H 5,30 S 10,53. Gef. C 63,11 H 5,32 S 10,53 — IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2980/2920 (CH), 1730/1750 (CO), 1295/1150 ( $\text{SO}_2$ ), 1220/1240 —  $^1\text{H}$ -NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1,78 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3,15—4,10 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6,05—6,37 (X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CH), 7,05—8,10 (m, 10 H, Aromaten-H)

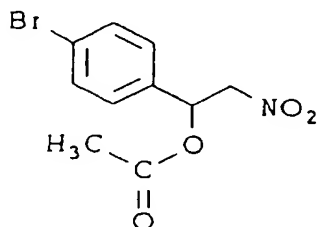
Die mikrobiologische Testung dieser Verbindung ergab gegenüber den nachfolgend angegebenen Pilzstämmen folgende MHK-Werte (Minimale Hemmkonzentrationen in part per million):

Microsporum gypseum:	60 ppm
Trichophyton mentagrophytes:	20 ppm
Scopulariopsis brevicaulis:	20 ppm
Candida albicans:	keine Wachstumshemmung bei 100 ppm

## Beispiel 3

## 1-(4-Bromphenyl)-1-acetoxy-2-nitroethan

1-Essigsäure-[1-(4-bromphenyl)-2-nitro]-ethylester



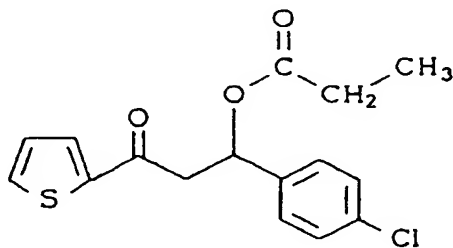
15 ml Acetanhydrid werden auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlt, mit 5 mmol rauchender Salpetersäure gemischt und dazu eine ebenfalls auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von 3,3 mmol 1-(4-Bromphenyl)-1-(4-methylphenylthio)-2-nitroethan in 10 ml Acetanhydrid unter Rühren zugetropft. Nach etwa 10 min. gießt man auf Eiswasser. Aufarbeitung und Reinigung wie unter Beispiel 2 beschrieben.

— farblose Kristalle —  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrNO}_4$  (288.10) — Schmp.:  $75-78^{\circ}\text{C}$  — Ber. C 41.69 H 3.50 Br 27.73 N 4.86 Gef. C 41.93 H 3.59 Br 27.37 N 5.26 — IR (KBr),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1760 (CO Ester), 1215 (Acetoxy) —  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.00 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25–4.95 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.15–6.50 (X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CH), 7.07–7.62 (m, 4 H, Aromaten-H)

## Beispiel 4

## 3-Phenyl-3-propionyloxy-1-(2-thienyl)-1-propan-1-on

Propionsäure-[1-(4-chlorphenyl)-3-oxo-3-(2-thienyl)]-propylester

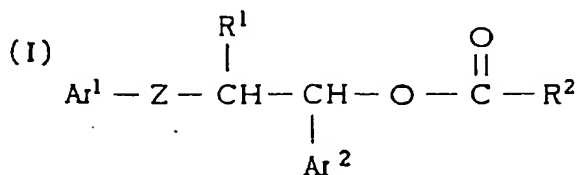


10 mmol 3-(4-Chlorphenylthio)-3-(4-chlorphenyl)-1-thienyl-propan-1-on werden analog Beispiel 2 umgesetzt und aufgearbeitet, jedoch wird anstelle von Acetanhydrid Propionsäureanhydrid eingesetzt.

— bräunliche Flüssigkeit — Ausb.: 21% —  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$  (322.82) — Ber. C 59.53 H 4.68 Cl 10.98 S 9.93 Gef. C 59.31 H 4.89 Cl 11.12 S 9.82 — IR (KBr),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1750 (CO Ester), 1670 (CO), 1180 (Propionat) —  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.02 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.27 (q, 2 H, CH), 2.92–3.85 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.17–6.45 (X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CH), 6.98–7.78 (m, 7 H, Aromaten-H)

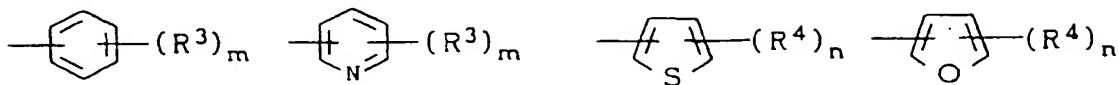
## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Alkylacylaten mit  $\beta$ -ständigem elektronenziehenden Rest im Alkylteil der Formel (I),



mit

Ar<sup>1</sup> = 2-Naphthyl oder einem Rest der Formeln



wobei jeweils

R<sup>3</sup> = Wasserstoff, Halogen, Halogen(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl, insbesondere Trifluormethyl und Trichlormethyl, Nitril, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenoxy, Phenyl oder Phenyl(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl bedeutet und die drei zuletztgenannten Reste bis zu drei Halogenatome im Phenylring tragen können,

R<sup>4</sup> = Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Halogen,

m = 1, 2, 3 oder 4 und

n = 1, 2 oder 3 bedeuten

wobei im Falle von m > 1 oder n > 1 die Substituenten verschieden sein können; weiterhin bedeuten:

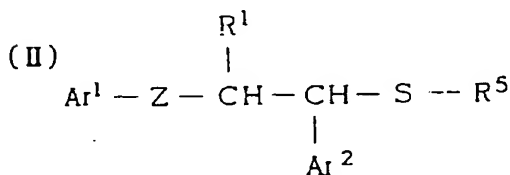
Z = Carbonyl, N-Aryl(Ar<sup>1</sup>)-carbamoyl, Oxycarbonyl, Sulfonyl, Nitro (Ar<sup>1</sup> entfällt), Nitril (Ar<sup>1</sup> entfällt),

R<sup>1</sup> = Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, Naphthyl-2, Thienyl-2, Furyl-2, Pyridyl-2 oder Pyridyl-3,

Ar<sup>2</sup> = einen für R<sup>3</sup> angegebenen Rest,

R<sup>2</sup> = (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl.

gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel (I) erhält, indem man Sulfide der Formel (II),



wobei

R<sup>5</sup> = Cyclohexyl, Triphenylmethyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Nitrophenyl oder 4-Aminophenyl bedeutet, bei –15 bis –20°C in Säureanhydriden mit einem Überschuß an rauchender Salpetersäure umgesetzt und

2. Anwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als antimikrobielle Wirkstoffe, insbesondere als Fungizide.